

Corres. to USP 5,929,177

(3)

世界知的所有権機関  
国際事務局



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C08G 85/00, C08F 297/00, C08G 63/66, 63/91, 65/32, A61K 47/48</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO97/06202</b></p> <p>(43) 国際公開日 1997年2月20日(20.02.97)</p>		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="159 436 797 1054"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02200</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月5日(05.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/204547 1995年8月10日(10.08.95)</p> <p>(71) 出願人：および (72) 発明者 片岡一則(KATAOKA, Kazunori)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市大室1083-4 Chiba, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 加藤政雄(KATO, Masao)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市上広岡460-167 Ibaraki, (JP) 長崎幸夫(NAGASAKI, Yukio)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町けやき台3-5-17 Ibaraki, (JP) 岡野光夫(OKANO, Teruo)[JP/JP] 〒272 千葉県市川市国府台6-12-12 Chiba, (JP)</p> </td> <td data-bbox="797 436 1453 1054"> <p>(74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州 特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02200</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月5日(05.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/204547 1995年8月10日(10.08.95)</p> <p>(71) 出願人：および (72) 発明者 片岡一則(KATAOKA, Kazunori)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市大室1083-4 Chiba, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 加藤政雄(KATO, Masao)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市上広岡460-167 Ibaraki, (JP) 長崎幸夫(NAGASAKI, Yukio)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町けやき台3-5-17 Ibaraki, (JP) 岡野光夫(OKANO, Teruo)[JP/JP] 〒272 千葉県市川市国府台6-12-12 Chiba, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州 特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02200</p> <p>(22) 国際出願日 1996年8月5日(05.08.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/204547 1995年8月10日(10.08.95)</p> <p>(71) 出願人：および (72) 発明者 片岡一則(KATAOKA, Kazunori)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市大室1083-4 Chiba, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 加藤政雄(KATO, Masao)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市上広岡460-167 Ibaraki, (JP) 長崎幸夫(NAGASAKI, Yukio)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町けやき台3-5-17 Ibaraki, (JP) 岡野光夫(OKANO, Teruo)[JP/JP] 〒272 千葉県市川市国府台6-12-12 Chiba, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州 特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>			
<p>(54)Title: <b>BLOCK POLYMER HAVING FUNCTIONAL GROUPS AT BOTH ENDS</b></p> <p>(54)発明の名称 両末端に官能基を有するブロックポリマー</p> <p>(57) Abstract A block polymer having functional groups at both ends of its molecule and comprising hydrophilic/hydrophobic segments. As the functional groups at both ends, the polymer carries amino, carboxy or mercapto at the <math>\alpha</math>-end and hydroxy, carboxy, aldehyde, vinyl, etc. at the <math>\omega</math>-end. The hydrophilic segment comprises polyoxyethylene while the hydrophobic segment is one derived from lactide, lactone or (meth)acrylate. This block polymer forms a polymeric micelle and is applicable to biocompatible materials, etc.</p>				

(57) 要約

本発明は、分子の両末端に官能基を有し、親水性／疎水性セグメントからなるブロックポリマーを提供する。両末端の官能基としては、 $\alpha$ -末端にアミノ基、カルボキシル基またはメルカプト基を、一方、 $\omega$ -末端に水酸基、カルボキシル基、アルデヒド基、ビニル基等を有し、親水性セグメントは、ポリオキシエチレンからなり、疎水性セグメントはラクチド、ラクトンまたは(メタ)アクリル酸エステルから誘導される。本発明のブロックポリマーは高分子ミセルを形成し、生体適合性材料等に利用できる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	レソト	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BB	バハマ	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GG	ギニア	MC	モナコ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	コンゴ	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		

## 明 細 書

## 両末端に官能基を有するブロックポリマー

技術分野

5 本発明は、両末端に官能基を有するブロックポリマーならびにその製造方法およびその高分子ミセルへの使用に関する。より具体的には、本発明は、両末端に官能基を有し、主鎖に親水性セグメントとしてポリオキシエチレン鎖を、そして疎水性セグメントとしてポリエステルまたは  
10 (メタ) アクリル酸誘導体に由来する鎖を有するブロックポリマーを開示する。

なお、本発明にいうポリマーの語は、オリゴマーを包含する概念で  
使用している。

背景技術

ポリエチレンオキシドのような親水性高分子と他の疎水性高分子を分  
15 子レベルで結合させた親水／疎水型のブロックポリマーから成る高分子ミセルあるいはナノスフィアは薬物担持用担体などとして注目されつつある。高分子ミセルおよびナノスフィアの調製は親水性ポリマーと疎水性ポリマーとを分子レベルで結合させた親水／疎水型ブロックポリマーによって達成されている。

20 しかしながら、従来法による親水／疎水型ブロックポリマーの製造方法ではその末端官能基を導入するには限界があり、メトキシあるいはヒドロキシル基等の限定された官能基を有するブロックポリマーが提案されているにすぎない。特に、ミセルの表面に任意の反応性官能基を任意の割合で導入することに成功すれば、医薬等の生体内標的指向化等に有

に使用できる機能的な高分子ミセルを提供することが可能になるであろう。

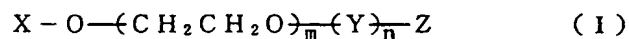
したがって、本発明の目的は、高分子ミセルを形成しうる多機能高分子として、高分子主鎖の両末端に、それぞれ官能基を有するブロックポリマーを提供することにある。

### 発明の開示

本発明者らは、ある種の保護されたアミノ基、カルボキシル基またはメルカプト基及び水酸基を有するアルキレン、フェニレンまたはフェニルアルキレン誘導体をリビング重合の開始剤として利用し、モノマーとしてエチレンオキシドおよびラクチドもしくはラクトンまたは（メタ）アクリル酸エステルを重合せしめ、必要により親電子剤を反応せしめると、分子の一つの末端に、場合により保護されたアミノ基、カルボキシル基またはメルカプト基と、もう一つの末端に多様な官能基を有するブロックポリマーを容易に提供できることを見出した。

しかも、こうして得られるブロックポリマーは、水性溶媒中で極めて安定な高分子ミセルを形成することも確認した。

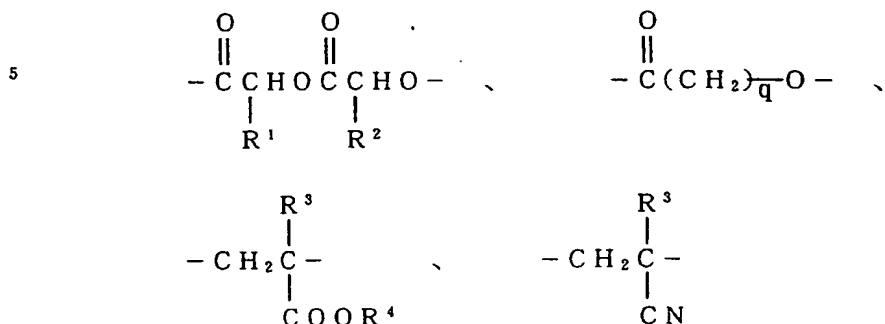
したがって、本発明によれば、下記式（I）で表され、分子の両末端に、それぞれ官能基を有するブロックポリマーが提供される。



式中、Xは、場合により、1もしくは2個のアミノ保護基によってブロックされたアミノ基、カルボキシ保護基によってブロックされたカルボキシル基およびメルカプト保護基によってブロックされたメルカプト基よりなる群から選ばれる置換基を有する炭素原子1～10個のアルキ

ル基、あるいは前記置換基をベンゼン環上に有するフェニル基またはフェニル-アルキル基を示し、

Yは式



(上記各式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立して、水素原子、炭素原子1～5個のアルキル基を示し、

$\text{R}^3$ は水素原子またはメチル基を示し、

$\text{R}^4$ は、場合によって水酸基で置換された炭素原子1～5個のアルキル基を示し、そして

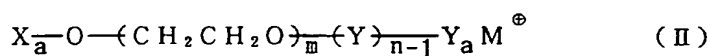
$q$ は2～5の整数である)

で表される繰り返し単位よりなる群から選ばれる基であり、そして

Zは、水素原子、アクリロイル基 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-$ )、メタクリロイル基 ( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ )、ビニルベンジル基 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ )、アリル基 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ )、  
 パラトルエンスルホニル基 ( $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$ )、メルカプト基、  
 場合により炭素原子1～5個のアルキル基でモノーもしくはジ-置換されたアミノ基を有するアルコキシ基、カルボキシ基もしくはそのエステル基を有するアルキル基、アセタール基を有するアルキル基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる官能基を示し、そして

mおよびnは、独立して、2～10,000の整数である。

上記ブロックポリマーは、本発明に従えば、下記式(Ⅱ)で表されるリビングポリマーから容易に製造することができる。したがって、本発明によれば、下記式(Ⅱ)で表されるリビングポリマーを出発原料として用いる式(I)のブロックポリマーの製造方法、ならびに、このような製造方法に加え、例えば、さらなる親水性または疎水性セグメントを有するブロックポリマーの製造にも用いることのできる式(Ⅱ)のリビングポリマー自体も提供される。

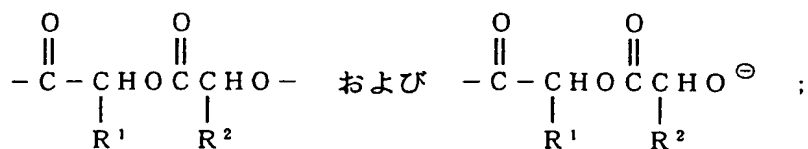


10

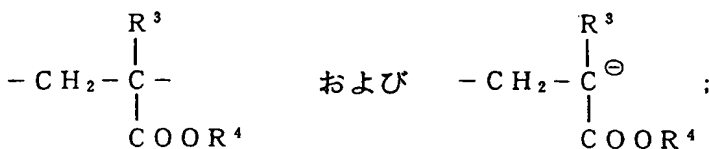
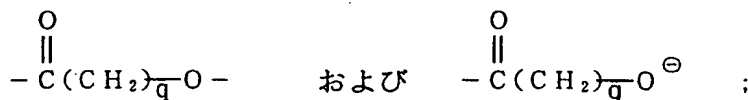
式中、X<sub>a</sub>は1もしくは2個のアミノ保護基によってブロックされたアミノ基、カルボキシ保護基によってブロックされたカルボキシル基およびメルカプト保護基によってブロックされたメルカプト基よりなる群から選ばれる置換基を有する炭素原子1～10個のアルキル基、あるいは前記置換基をベンゼン環上に有するフェニル基またはフェニルアルキル基を示し、

15

YおよびY<sub>a</sub>は、それぞれ式、



20





(上記各式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立して、水素原子、炭素原子1～5  
 5 個のアルキル基を示し、

$\text{R}^3$ は水素原子またはメチル基を示し、

$\text{R}^4$ は、場合により水酸基によって置換された炭素原子1～5個  
 のアルキル基を示し、そして

$q$ は2～5の整数である)

10 で表される基からなる群より選ばれる基であり、

$\text{M}^\oplus$ はリチウム、ナトリウム、カリウムおよびセシウムよりなる群から  
 選ばれるアルカリ金属のカチオンを示し、そして

$n$ および $m$ は独立して、2～10,000の整数である。

また、上記式(I)で表されるブロックポリマーは、溶媒中で処理す  
 15 ることにより、それらを活性成分として含んでなる安定な高分子ミセル  
 を形成する。したがって、本発明によれば、そのような高分子ミセルも  
 提供される。

こうして提供される式(I)のブロックポリマーおよびそれより調製  
 された高分子ミセルは、それらの構成成分から理解できるように生体親  
 20 和性または生物学的利用能が高いことが予期できる。したがって、その  
 まま、或いは両末端官能基のいずれか一方または両方を利用して、さら  
 なるポリマーとして、例えば生体に直接適用される材料、例えば、医薬  
 の担持用担体材料等に利用でき、また殊に本発明の第三の態様に従い、  
 水性溶媒中で極めて安定な高分子ミセルを提供できるので、生体内の標

的指向性医薬担体としても有用である。

#### 発明の詳細な記述

式(I)のブロックポリマーは基Xが保護されていてもよいアミノ基、カルボキシ基またはメルカプト基を置換基として有するので、これらは保護されたままもしくは保護基の脱離によって、ポリマーの一つの末端に遊離の官能基を担持する。本明細書では、当該末端を便宜上、 $\alpha$ -末端と称する。

上記の保護基は、当該技術分野で常用されているアミノ保護基、カルボキシ保護基およびメルカプト保護基であって、加水分解または接触水素化等により脱離でき、しかも本発明に従うリビング重合に悪影響を及ぼさないものであれば、いずれであってもよい。

アミノ保護基の具体的なものとしては、アミノ基の窒素原子とシッフ塩基(イミノ基)を形成する、ベンゼン環が炭素原子1~3個のアルキル基、特にメチル基、またはハロゲン原子、特にフッ素もしくは塩素によって置換されていてもよい、ベンジリデン基、好ましくは非置換ベンジリデン基；炭素原子1~5個のアルコキシカルボニル、特にtert-ブトキシカルボニル基；ならびに炭素原子1~3個のアルキル基およびフェニル基から選ばれる基を3個有するシリル基、特にトリメチルシリル、トリエチルシリルおよびジメチルフェニルシリル基、等が挙げられる。アミノ保護基によってブロックされたアミノ基には、一定の還元によりアミノ基を形成するシアノ基も包含される。

カルボキシ保護基の具体的なものとしては、カルボキシ基とのエステルの一部を構成する、炭素原子1~5個のアルコキシ基、特にメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、



t e r t -ブトキシ、フェニル置換メトキシ、特にベンジルオキシ、ジフェニルメトキシおよびトリフェニルメトキシ基が挙げられる。カルボキシ保護基によってブロックされたカルボキシル基には一定の加水分解によりカルボキシル基を形成するシアノ基も包含される。

- 5      メルカプト保護基の具体的なものとしては、フェニル、ベンジル、トリメチルシリル、アセチル、o, m, p -メチルベンジル、トリエチルシリル、o, m, p -トリルおよびt e r t . -ブチルジメチルシリル基が挙げられる。

- 一方、基Xを構成する炭素原子1～10個のアルキル基としては、直鎖もしくは分岐のアルキレン基を形成することのできるものであって、  
10      具体的には、メチル、エチル、n -プロピル、i s o . -プロピル、n -ブチル、s e c . -ブチル、n -ペンチル、s e c . -ペンチル、n -ヘキシル、ヘプチルおよびデシル基であり、特にメチル、エチル、n -プロピルおよびn -ブチル基を挙げることができる。
- 15      また、基Xはフェニルまたはフェニル-アルキル、特にベンジル、フェネチルから構成されていてもよい。

- したがって、アミノ保護基を有する基X（すなわち、X a の一部）の具体的なものとしては、限定されるものでないが、1 -もしくは2 -ベンザルイミノエチル基、1 -、2 -もしくは3 -ベンザルイミノプロピル基、1 -、2 -、3 -もしくは4 -ベンザルイミノブチル基、1 -、  
20      2 -、3 -、4 -もしくは5 -ベンザルイミノペンチル基、2 -、3 -もしくは4 -ベンザルイミノフェニル基、2 -、3 -もしくは4 -ベンザルイミノベンジル基、2 -、3 -もしくは4 -ベンザルイミノフェネチル基、N, N -（ビストリメチルシリル）アミノメチル基、1 -もし

くは2-N,N-(ビストリメチルシリル)アミノエチル基、1-、2-  
-もしくは3-N,N-(ビストリメチルシリル)アミノプロピル基、  
1-、2-、3-もしくは4-N,N-(ビストリメチルシリル)アミ  
ノブチル基、1-、2-、3-、4-もしくは5-N,N-(ビストリ  
5 メチルシリル)アミノペンチル基、2-、3-もしくは4-N,N-(ビ  
ストリメチルシリル)アミノフェニル基、2-、3-もしくは4-N,  
N-(ビストリメチルシリル)アミノベンジル基、2-、3-もしくは  
4-N,N-(ビストリメチルシリル)アミノフェネチル基、N-トリ  
メチルシリル-N-メチルアミノメチル基、1-もしくは2-N-トリ  
10 メチルシリル-N-メチルアミノエチル基、1-、2-もしくは3-N  
-トリメチルシリル-N-メチルアミノプロピル基、1-、2-、3-  
もしくは4-N-トリメチルシリル-N-メチルアミノブチル基、1-、  
2-、3-、4-もしくは5-N-トリメチルシリル-N-メチルアミ  
ノペンチル基、2-、3-もしくは4-N-トリメチルシリル-N-メ  
15 チルアミノフェニル基、2-、3-もしくは4-N-トリメチルシリル  
-N-メチルアミノベンジル基、2-、3-もしくは4-N-トリメチ  
ルシリル-N-メチルアミノフェネチル基、N-トリメチルシリル-N  
-エチルアミノメチル基、1-もしくは2-N-トリメチルシリル-N  
-エチルアミノエチル基、1-、2-もしくは3-N-トリメチルシリ  
20 ル-N-エチルアミノプロピル基、1-、2-、3-もしくは4-N-  
トリメチルシリル-N-エチルアミノブチル基、1-、2-、3-、4  
-もしくは5-N-トリメチルシリル-N-エチルアミノペンチル基、  
2-、3-もしくは4-N-トリメチルシリル-N-エチルアミノフェ  
ニル基、2-、3-もしくは4-N-トリメチルシリル-N-エチルア

ミノベンジル基、2-、3-もしくは4-N-トリメチルシリル-N-エチルアミノフェニル基、ジメチルアミノメチル基、1-もしくは2-ジメチルアミノエチル基、1-、2-もしくは3-ジメチルアミノプロピル基、1-、2-、3-もしくは4-ジメチルアミノブチル基、1-、2-、3-、4-もしくは5-ジメチルアミノペンチル基、2-、3-もしくは4-ジメチルアミノフェニル基、2-、3-もしくは4-ジメチルアミノベンジル基、2-、3-もしくは4-ジメチルアミノフェニル基、ジエチルアミノメチル基、1-もしくは2-ジエチルアミノエチル基、1-、2-もしくは3-ジエチルアミノプロピル基、1-、2-、3-もしくは4-ジエチルアミノブチル基、1-、2-、3-、4-もしくは5-ジエチルアミノペンチル基、2-、3-もしくは4-ジエチルアミノフェニル基、2-、3-もしくは4-ジエチルアミノベンジル基、2-、3-もしくは4-ジエチルアミノフェニル基等が挙げられる。なお、保護基がベンジリデン以外の場合には、保護されたアミノ基は、メチルアミノ、エチルアミノもしくはプロピルアミノの保護アミノ基またはシアノ基であることができる。

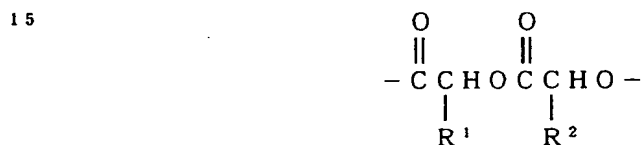
また、カルボキシ保護基を有する基X（すなわち、Xaの一部）の具体的なものとしては、限定されるものでないが、メトキシカルボニルメチル基、1-もしくは2-メトキシカルボニルエチル基、1-、2-もしくは3-メトキシカルボニルプロピル基、1-、2-、3-もしくは4-メトキシカルボニルブチル基、1-、2-、3-、4-もしくは5-メトキシカルボニルペンチル基、2-、3-もしくは4-メトキシカルボニルフェニル基、2-、3-もしくは4-メトキシカルボニルベンジル基、2-、3-もしくは4-メトキシカルボニルフェニル基、

エトキシカルボニルメチル基、1-もしくは2-エトキシカルボニルエチル基、1-、2-もしくは3-エトキシカルボニルプロピル基、1-、2-、3-もしくは4-エトキシカルボニルノブチル基、1-、2-、3-、4-もしくは5-エトキシカルボニルベンジル基、2-、3-もしくは4-エトキシカルボニルフェニル基、2-、3-もしくは4-エトキシカルボニルベンジル基、2-、3-もしくは4-エトキシカルボニルフェネチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、1-もしくは2-tert-ブトキシカルボニルエチル基、1-、2-もしくは3-tert-ブトキシカルボニルプロピル基、1-、2-、3-もしくは4-tert-ブトキシカルボニルノブチル基、1-、2-、3-、4-もしくは5-tert-ブトキシカルボニルペンチル基、2-、3-もしくは4-tert-ブトキシカルボニルフェニル基、2-、3-もしくは4-tert-ブトキシカルボニルベンジル基、2-、3-もしくは4-tert-ブトキシカルボニルフェネチル基、3-シアノプロピル基のようなニトリル基等が挙げられる。

また、メルカプト保護基を有する基X（すなわち、Xaの一部）の具体的なものとしては、限定されるものでないが、フェニルメルカプトメチル基、1-もしくは2-フェニルメルカプトエチル基、1-、2-もしくは3-フェニルメルカプトプロピル基、1-、2-、3-もしくは4-フェニルメルカプトブチル基、1-、2-、3-、4-もしくは5-フェニルメルカプトペンチル基、2-、3-もしくは4-フェニルメルカプトフェニル基、2-、3-もしくは4-フェニルメルカプトベンジル基、2-、3-もしくは4-フェニルメルカプトフェネチル基、ベンジルメルカプトメチル基、1-もしくは2-ベンジルメルカプトエチ

ル基、1-、2-もしくは3-ベンジルメルカプトプロピル基、1-、  
 2-、3-もしくは4-ベンジルメルカプトブチル基、1-、2-、3-  
 1-、4-もしくは5-ベンジルメルカプトペンチル基、2-、3-もし  
 くは4-ベンジルメルカプトフェニル基、2-、3-もしくは4-ベン  
 5 ジルメルカプトベンジル基、2-、3-もしくは4-ベンジルメルカプ  
 トフェネチル基、トリルメルカプトメチル基、1-もしくは2-トリル  
 メルカプトエチル基、1-、2-もしくは3-トリルメルカプトプロピ  
 ル基、1-、2-、3-もしくは4-トリルメルカプトブチル基、1-、  
 2-、3-、4-もしくは5-トリルメルカプトペンチル基、2-、3-  
 10 -もしくは4-トリルメルカプトフェニル基、2-、3-もしくは4-  
 トリルメルカプトベンジル基、2-、3-もしくは4-トリルメルカプ  
 トフェネチル基、アセチルチオエチル基等があげられる。

式(I)におけるオキシエチレンセグメントに加え、もう一種のセグ  
 メントを構成するYは、式

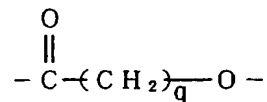


式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素原子、炭素原子1～5個のアル  
 キル基である、

20 で表される、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸を2分子脱水して生じる環状ジエステル  
 から誘導される基である。この環状ジエステルは、同一または異なる $\alpha$ -  
 ヒドロキシ酸から形成したものであってもよいが、好ましくは同一の  
 $\alpha$ -ヒドロキシ酸の2分子に由来するものである。特に好ましくは、Y  
 のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共に水素原子を示すか、或いは共にメチル基を示すも

のである。

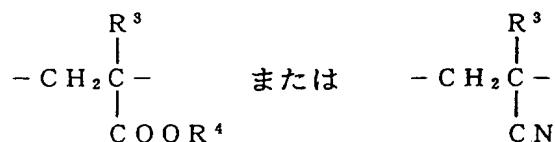
また、Yは、式



5 式中、qは、2～5のいずれかの整数を示す、

で表される、ラクトン、具体的には、 $\alpha$ -ラクトン、 $\beta$ -ラクトン、 $\gamma$ -ラクトン、 $\delta$ -ラクトンまたは $\epsilon$ -ラクトンから誘導される基であることができる。これらのうち、qが整数4（ $\gamma$ -ラクトン由来）および整数5（ $\delta$ -ラクトン由来）が好ましい。

10 さらにまた、Yは、式



15 式中、 $\text{R}^3$ は水素原子またはメチル基を示し、そして $\text{R}^4$ は、場合によって、保護されていてもよい水酸基で置換された炭素原子1～5個のアルキル基を示す、

で表される、（メタ）アクリル酸エステルまたは（メタ）アクリロニトリルから誘導される基であることもできる。 $\text{R}^4$ の具体的なものとして

20 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、2-トリメチルシロキシエチル、2-（*tert*-ブチルジメチルシロキシエチル）、2-ヒドロキシエチルを挙げることができる。なお、（メタ）アクリル酸および（メタ）アクリロニトリルの記載は、メタクリル酸またはアクリル酸およびメタクリロニトリルまたはアクリロニト


リルを表すものとして使用している。


式 (I) のセグメントオキシエチレンは、 $m$  が整数  $2 \sim 10,000$  のうちの任意の数であることができ、しかも本発明の製造方法に従えば、  
 リビングアニオン重合の開始剤  $X-O^{\ominus}M^{\oplus}$  に対するエチレンオキシド  
 5 の使用量を調整することにより、ほぼ単分散性（または一峰性）の所望とする  $m$  数をもつセグメントとすることができる。したがって、本発明のブロックポリマーは生物適合性材料に提供するのに都合がよく、上記  $m$  数は、具体的な用途に応じて適宜選ぶことができる。

同様に、セグメント  $Y$  も  $n$  が整数  $2 \sim 10,000$  のうち、分子量分  
 10 布が極めて狭い、所望の  $n$  数からなるものを提供できる。

式 (I) における  $Z$  は、上記ブロックポリマーの  $\alpha$ -末端に対するもう一つの末端（以下、便宜上、 $\omega$ -末端という：式 (I) の構造上、右端に相当する）の官能基である。

理論上、式 (II) のリビングブロックポリマーの  $\omega$ -末端のアニオン  
 15 部分に対する求電子置換反応により、 $Z$  部分としていかなる官能基も導入可能であるが、本発明の目的上、生体適合性を向上させるか、或いはさらなる反応に利用できる基が好ましい。

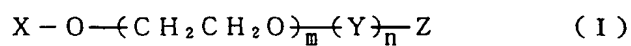
したがって、式 (I) の基  $Z$  としては、水素原子（特に、 $Y$  がラクチドまたはラクトンに由来する場合には、水酸基を形成する）、アクリロ  
 20 イル基 ( $CH_2=CH-CO-$ )、メタクリロイル基 ( $CH_2=C(CH_3)-CO-$ )、ビニルベンジル基 ( $CH_2=CH-$  $-CH_2-$ )、アリル基 ( $CH_2=CH-CH_2-$ )、カルボキシル基もしくはそのエステル基を有するアルキル基、例えば、エチルオキシカルボニルメチル基 ( $C_2H_5OCOCH_2-$ )、メチルオキシカルボニルメチル基 ( $CH_3O$

COCH<sub>2</sub>—)、カルボキシメチル基(HOOC—CH<sub>2</sub>—)、エチルオキシカルボニルエチル基(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O—CO—CH<sub>2</sub>—)、カルボキシエチル基(HOOC—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—)等、アルデヒドもしくはそのアセタール基を有するアルキル基、例えば、ホルミルエタン(OCH—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—)、3,3-ジメトキシプロパン((CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—)等、  
5 パラトルエンスルホニル基(CH<sub>3</sub>——SO<sub>2</sub>—)、メルカプト基、ハロゲン原子、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、場合により炭素原子1～5個のアルキル基でモノーもしくはジー置換されたアルキル基、例えば、2-アミノエチル、N-メチル-2-アミノエチル、N,N-ジメチル-2-アミノエチル等が挙げられる。なお、上記のメルカプト基以後の基は、Yのセグメントがラクチドまたはラクトン由来の場合に、とりうる基である。Yのセグメントが、(メタ)アクリル酸エステルまたは(メタ)アクリロニトリルに由来する場合には、式(II)のリビングブロックポリマーのω-末端に、例えばエチレンオキシドを付加させて、  
15 2-ヒドロキシエチル基を形成させた後、その水酸基を介して、上記メルカプト基、ハロゲン原子、場合により炭素原子1～5個のアルキル基でモノーもしくはジー置換されたアルキル基を誘入することができる。



以上の各基(またはセグメント)が組み合わさって構成する本発明に従うブロックポリマーの典型的なものとしては、下記表のものを挙げる  
20 ことができる。



## 表




(なお、mおよびnは、それぞれ整数2～10,000の範囲内で任意の数をとり)



化合物 NO.	X	Y	Z
1	 CH=N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} O \quad O \\    \quad    \\ -CCHOCCHO- \\   \quad   \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	H
2	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} O \quad O \\    \quad    \\ -CCHOCCHO- \\   \quad   \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	H
3	 CH=N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} O \quad O \\    \quad    \\ -CCHOCCHO- \\   \quad   \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CC=CH_2 \\   \\ CH_3 \end{array}$
4	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	$\begin{array}{c} O \quad O \\    \quad    \\ -CCHOCCHO- \\   \quad   \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CC=CH_2 \\   \\ CH_3 \end{array}$
5	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	$\begin{array}{c} O \quad O \\    \quad    \\ -CCHOCCHO- \\   \quad   \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	H
6	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	$\begin{array}{c} O \quad O \\    \quad    \\ -CCHOCCHO- \\   \quad   \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CC=CH_2 \\   \\ CH_3 \end{array}$

化合物 NO.	X	Y	Z
5 7	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CCH}=\text{CH}_2 \end{array}$
8	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{O}- \end{array}$	H
9	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{O}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CC}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
10 10	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{O}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CCH}=\text{CH}_2 \end{array}$
11	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
12	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CC}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
13	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CCH}=\text{CH}_2 \end{array}$
14	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{O}- \end{array}$	H

化合物 NO.	X	Y	Z
15	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{O}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CC}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
16	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_5\text{O}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CCH}=\text{CH}_2 \end{array}$
17	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{SO}_2 \text{ } \langle \bigcirc \rangle \text{CH}_3$
18	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{CO}-\text{Bu(t)} \end{array}$
19	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$
20	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{SO}_2 \text{ } \langle \bigcirc \rangle \text{CH}_3$
21	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{CO}-\text{Bu(t)} \end{array}$
22	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{CCHOCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$

化合物 NO.	X	Y	Z
23	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	H
24	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
25	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCC}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
26	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	H
27	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
28	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCC}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
29	$\text{NC}-(\text{CH}_2)_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{Bu(t)} \end{array}$	H

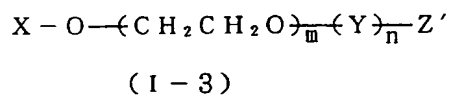
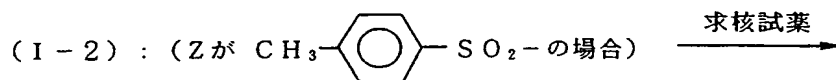
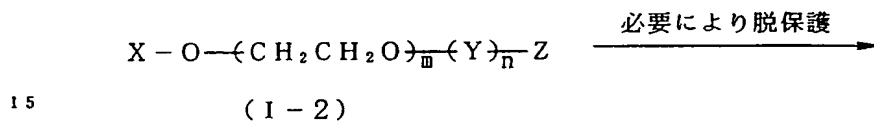
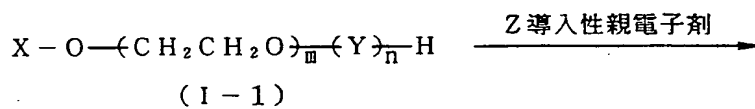
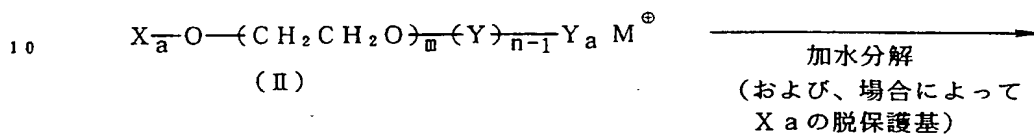
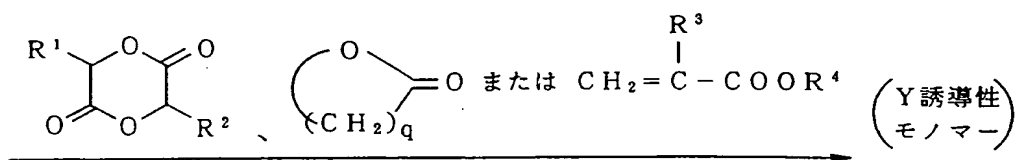
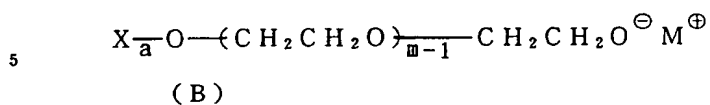
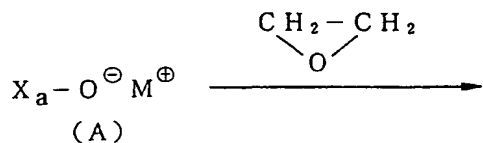
化合物 NO.	X	Y	Z
30	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\   \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	H
31	 $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ -\text{CCHOCCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CCH}=\text{CH}_2 \end{array}$
32	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ -\text{CCHOCCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CCH}=\text{CH}_2 \end{array}$
33	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Bu(t)OC}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ -\text{CCHOCCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
34	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Bu(t)OC}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ -\text{CCHOCCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CC}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
35	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{HOC}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ -\text{CCHOCCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
36	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{HOC}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\    \quad    \\ -\text{CCHOCCCHO}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CC}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$

化合物 NO.	X	Y	Z
37	 CH <sub>2</sub> S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	$  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{CCHOCCCHO}- \\    \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	H
38	HS-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	$  \begin{array}{c}  \text{O} \quad \text{O} \\  \parallel \quad \parallel \\  -\text{CCHOCCCHO}- \\    \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	H
39	 CH=N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{CH}_2\text{C}- \\    \\  \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2 \\    \\  \text{Bu(t)}  \end{array}  $	
40	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{CH}_2\text{C}- \\    \\  \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $	H

上記式中：Bu(t)=-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

以上の本発明で提供されるブロックコポリマーは、下記反応スキームに従って効率よく製造することができる。

## 反応スキーム



(なお、上記反応式中の略号：X<sub>a</sub>、X、M<sup>⊕</sup>、Y、Y<sub>a</sub>、Zは上記したとおりであり、Z'は求核試薬由来の残基である)

(A) から (II) までの反応

重合反応は開始剤 (A) を非プロトン性溶媒で希釈し、エチレンオキシド、疎水性モノマー (セグメント Y 誘導性モノマー) の順に反応系に加え、重合させていく。非プロトン性溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が用いられる。開始剤濃度は 0.1 から 95 重量%、好ましくは 1 から 70 重量%とし、そして 2 から 5 重量%とするのが最も望ましい。開始剤とエチレンオキシドとの比は、達成すべき所望の m 数に応じて任意の割合で重合可能であるが好ましくは 1 : 1 から 1 : 10,000、より好ましくは 1 : 1,000 とし、そして 1 : 200 とするのが最も望ましい。さらに開始剤に対する疎水性モノマーの比もまた、達成すべき所望の n 数に応じて任意の割合で可能であるが、好ましくは 1 : 1 から 1 : 10,000、より好ましくは 1 : 1,000 とし、そして 1 : 200 とするのが最も望ましい。反応容器は耐圧ガラス管またはオートクレーブ中で行うのが望ましい。

15 反応温度は -50℃ から 150℃ が好ましく、0℃ から 100℃ とし、そして 30℃ から 50℃ で行うのが最も望ましい。反応圧力は 0.1 から 10 kgf/cm<sup>2</sup> G が好ましく、1 から 2 kgf/cm<sup>2</sup> G がより好ましい。反応時間はエチレンオキシドに対して通常 0.01 から 200 時間、1 から 100 時間がより好ましく、最も望ましくは 20 ~ 50 時間反応させた後、疎水性モノマーを反応系に加え、さらに 0.01 から 200 時間、より好ましくは、1 から 100 時間、最も望ましくは 20 ~ 50 時間反応させることが好ましい。

20

このようにして得られるリビングブロックポリマー (II) は開始剤末端 ( $\alpha$ -末端) に保護された官能基を定量的に有し、他の末端 ( $\omega$ -末



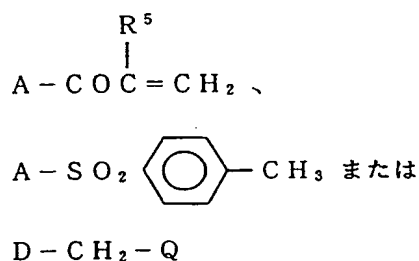
端) にアルカリ金属アルコキシドを有する。この式 (II) のポリマーを、例えば酸で処理すると  $\alpha$ -末端にアミノ基、カルボキシル基、メルカプト基等の官能基、 $\omega$ -末端に水酸基を有するブロックポリマーが得られる (Y がラクチドまたはラクトンから誘導された場合)。これは式 (I)

5 のブロックポリマーに包含される。

$\omega$ -末端に種々の官能基を有するその他の式 (I) のポリマーの製造は、式 (II) のリビングブロックポリマーに求電子剤 (反応体) を上記反応系に加えて反応させることによって行う。

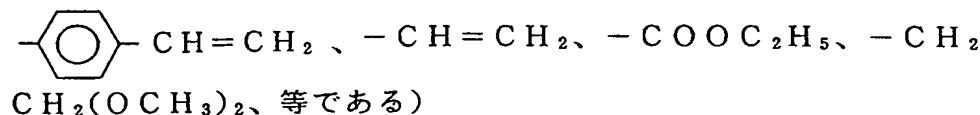
求電子剤としては、下記式

10



15

(上記式中、A は活性エステルを形成する基、例えば、塩素、臭素等のハロゲン原子、酸無水物を形成する部分であり、D は塩素、臭素またはヨウ素であり、そして Q は官能基を含有する基、例えば



20

で表される化合物を挙げることができる。限定されるものでないが、求電子剤の具体的なものとしては、アクリル酸クロリド、アクリル酸無水物、アクリル酸、メタクリル酸クロリド、メタクリル酸無水物、メタクリル酸、ビニルベンジルクロリド、ビニルベンジルブロミド、アリルクロリド、アリルブロミド、アリルヨード、パラトルエン酸クロリド、ク

ロロ酢酸エチル、ブromo酢酸エチル、2-クロロプロピオン酸エチル、  
3,3-ジメトキシプロピルブロマイド等が挙げられる。

Zがパラトルエンスルホン基であって、セグメントYがグリコリド  
またはラクトンに由来する場合は、パラトルエンスルホン酸によって活  
5 性化された $\omega$ -末端に求核試薬を反応させて、求核置換を行うことによ  
り、さらに別の官能基を導入することができる。これらの反応は、それ  
ぞれ常法によって行うことができる。上記求核試薬の具体的なものとし  
ては、限定されるものでないが、例えば、水硫化ナトリウム、水硫化カ  
リウム、ナトリウム2-アミノエトキシド、カリウム2-アミノエトキ  
10 シド、ハロゲンなどが挙げられる。

以上により、得られた式(I)のブロックポリマーは、必要により、  
X部分における保護基および/またはZ部分における保護基(エステル  
基等)をそれ自体既知の加水分解反応または還元もしくは接触水素化反  
応に付して脱離することができる。こうして、 $\alpha$ -末端および/または  
15  $\omega$ -末端の官能基が遊離した状態の式(I)で表されるブロックポリマ  
ーを提供することができる。

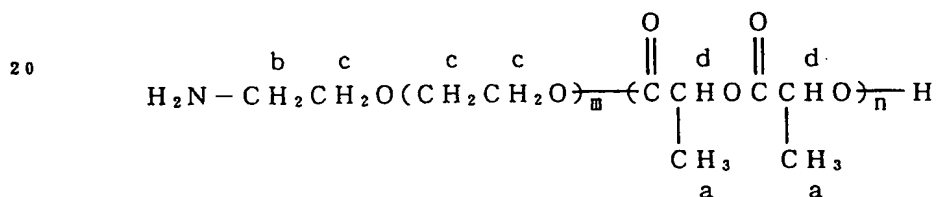
式(I)で表されるブロックポリマーは、分子中に親水性セグメント  
および疎水性セグメントを含有するので、それらのセグメントの種類、  
または分子量等を適当に選ぶことによって、親水性および疎水性のバラ  
20 ンスを適度に調節することができる。したがって、式(I)のブロック  
ポリマーは、溶媒中で高分子ミセルを形成することができる。

ブロックポリマー(I)を構成成分とする高分子ミセルを調製するに  
は、加温処理、超音波照射処理、有機溶媒処理等があげられ、これらは  
単独或いは組み合わせて用いられる。加温処理はブロックポリマー(I)

の1種類もしくは2種類以上の混合物を水中に溶解させ、30℃から100℃の温度で調製する。超音波照射処理はブロックポリマー（I）の1種類もしくは2種類以上の混合物を水中に溶解させ、1Wから20W好ましくは2ないし4Wの範囲で1秒から24時間、より好ましくは30分～10時間行い、2ないし4時間行うのが最も望ましい。有機溶媒処理はブロックポリマー（I）の1種類もしくは2種類以上の混合物を有機溶媒に溶解させ、その溶液を水中に分散後有機溶媒を蒸発させる。有機溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、塩化メチレン等が用いられる。有機溶媒に対して水は任意の割合で用いることが出来るが、1から1000倍、好ましくは1から100倍、より好ましくは5から20倍の割合が望ましい。調製温度は0℃から100℃の間がよく、望ましくは5℃から25℃が好ましい。これらの方法は透析法を使うこともできる。

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、これらの実施例は本発明の範囲をなんら限定するものではない。

**実施例 1**：下記式で表されるポリマーの製造



反応容器にテトラヒドロフラン (THF) 20 ml および2-ベンザルイミノエタノール0.15 g およびカリウムナフタレンの0.5 mol

／L-THF溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、2-ベンザルイミノエタノールのカリウム化物（カリウム2-ベンザルイミノエトキシド）を生成させた。

この溶液にエチレンオキシド8.8gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後この反応液にラクチド7.2gを加えさらに一時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、1N-塩酸50mlを加え、室温下2時間攪拌し保護基をはずした後、冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は15.0g（94%）であった。ゲルパー  
10 ミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの分子量は約15000であった。

得られたポリマーの重クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルより、このポリマーはポリエチレンオキシド（PEO）とポリラクチド（PL）の両ユニットを有し、 $\alpha$ -末端にアミノ基、 $\omega$ -末端に水  
15 酸基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの鎖長はPEOが約9,000、PLが約7,000であった。

プロトン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO）、 $\delta$ （ppm）

20 1.6（a；294H）

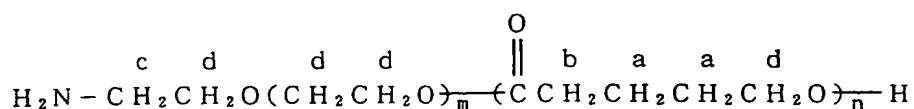
2.8（b；2H）

3.6（c；820H）

5.2（d；98H）

（なお、a～cは、上記式中に示した水素原子に対応する、以下同じ）

実施例 2 : 下記式で表されるポリマーの製造



- 5 反応容器に THF 20 ml および 2-ベンザルイミノエタノール 0.15 g およびカリウムナフタレンの 0.5 mol/L-THF 溶液 2 ml を加え、アルゴン雰囲気下 3 分間攪拌し、2-ベンザルイミノエタノールのカリウム化物（カリウム 2-ベンザルイミノエトキシド）を生成させた。
- 10 この溶液にエチレンオキシド 8.8 g を加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2 日間反応後この反応液に  $\delta$ -バレロラクトン 5.0 g を加えさらに一時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、1 N-塩酸 50 ml を加え、室温下 2 時間攪拌し保護基をはずした後、冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンから
- 15 の凍結乾燥によって精製した。この収量は 12.5 g (90%) であった。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの分子量は約 14000 であった。
- 得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) とポリ
- 20 ( $\delta$ -バレロラクトン) (PVL) の両ユニットを有し、 $\alpha$ -末端にアミノ基、 $\omega$ -末端に水酸基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの鎖長は PEO が約 8,800、PVL が約 5,200 であった。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO),  $\delta$  (ppm)

2. 4 (b ; 1 0 4 H)

5

3.6 (d ; 90 4 H)

$$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{c}}{\text{CH}_2}\overset{\text{d}}{\text{CH}_2}\text{O}(\overset{\text{d}}{\text{CH}_2}\overset{\text{d}}{\text{CH}_2}\text{O})_{\text{m}}-\overset{\text{b}}{\text{CH}_2}\overset{\text{a}}{\underset{\begin{array}{c} | \\ \text{COOCH}_2\overset{\text{e}}{\text{CH}_2}\overset{\text{f}}{\text{CH}_2}\text{OH} \end{array}}{\text{C}}}(\text{CH}_3)-\text{n}-\text{H}$$

反応容器にTHF 20 ml および2-ベンザルイミノエタノール0.15 g およびカリウムナフタレンの0.5 mol/L-THF溶液2 mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、2-ベンザルイミノエタノールのカリウム化物(カリウム2-ベンザルイミノエトキシド)を生成させた。

この溶液にエチレンオキシド 8.8 g を加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2 日間反応後この反応液にメタクリル酸 2-（トリメチルシロキシ）エチル 10.0 g を加えさらに一時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、1 N-塩酸 5.0 ml を加え、室温下 2 時間攪拌し保護基をはずした後、冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は 15.0 g（96%）。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの分子量は約 1400

0であった。

得られたポリマーの重メタノール中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルより、このポリマーはポリエチレンオキシド（PEO）とポリ（メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル）（PHEMA）の両ユニットを有し、  
5  $\alpha$ -末端にアミノ基を有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの鎖長は PEO が約 8,800、PHEMA が約 7,000 であった。

プロトン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO),  $\delta$  (ppm)

1.0      0.9 ~ 1.3 (a ; 150 H)

2.0 (b ; 100 H)

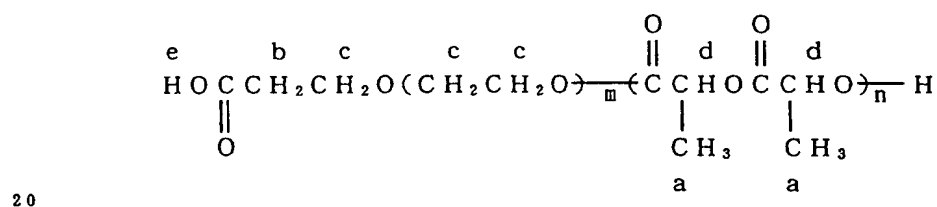
2.8 (c ; 2H)

3.6 (d ; 800 H)

3.8 (e ; 100 H)

15 4.1 (f ; 100H)

実施例 4 : 下記式で表されるポリマーの製造



反応容器にTHF 20 ml および *tert.*-ブトキシカルボニルエタノール 0.13 g およびカリウムナフタレンの 0.5 mol/L-THF 溶液 2 ml を加え、アルゴン雰囲気下 3 分間攪拌し、*tert.*-ブトキシカルボニルエタノールのカリウム化物（カリウム *tert.*-ブ

トキシカルボニルエトキシド)を生成させた。

この溶液にエチレンオキシド8.8 gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後この反応液にラクチド7.2 gを加えさらに一時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、1 N-塩酸50 mlを加え、  
5 室温下2時間攪拌し保護基をはずした後、冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は14.0 g (88%)であった。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの分子量は約14000であった。

10 得られたポリマーの重クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)とポリラクチド(PL)の両ユニットを有し、 $\alpha$ -末端にカルボキシル基、 $\omega$ -末端に水酸基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの鎖  
15 長はPEOが約8,000、PLが約6,000であった。

プロトン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)、 $\delta$  (ppm)

1.6 (a ; 252H)

2.4 (b ; 2H)

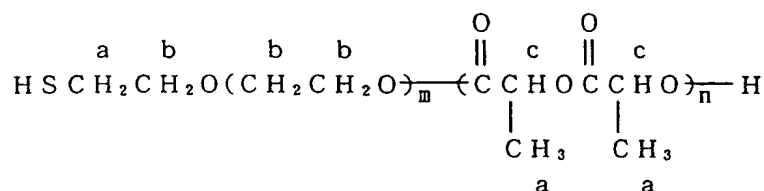
20 3.6 (c ; 730H)

5.2 (d ; 84H)

9.8 (e ; 1H)

実施例5 : 下記式で表されるポリマーの製造





- 5 反応容器にTHF 20 ml およびベンジルチオール 0.13 g およびカリウムナフタレンの 0.5 mol/L-THF 溶液 2 ml を加え、アルゴン雰囲気下 3 分間攪拌し、ベンジルチオールのカリウム化物（ベンジルチオカリウム）を生成させた。

- この溶液にエチレンオキシド 8.8 g を加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2 日間反応後この反応液にラクチド 7.2 g を加えさらに一時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、水素化ホウ素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、室温下 2 時間攪拌し保護基をはずした後、冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は 14.5 g (91%) であつた。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの分子量は約 16,000 であつた。
- 15

- 得られたポリマーの重クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルより、このポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) とポリラクチド (PL) の両ユニットを有し、 $\alpha$ -末端にメルカプト基、 $\omega$ -末端に水酸基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。
- 20

プロトン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

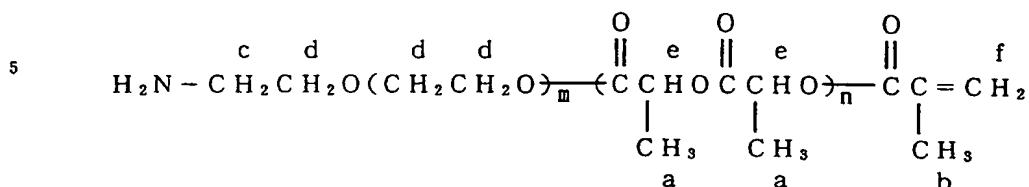
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)、 $\delta$  (ppm)

1.6 (a ; 300H)

3.6 (b ; 800 H)

5.2 (c ; 100 H)

実施例 6 : 下記式で表されるポリマーの製造



反応容器に THF 20 ml および 2-ベンザルイミノエタノール 0.15 g およびカリウムナフタレンの 0.5 mol/L-THF 溶液 2 ml を加え、アルゴン雰囲気下 3 分間攪拌し、2-ベンザルイミノエタノールのカリウム化物（カリウム 2-ベンザルイミノエトキシド）を生成させた。

この溶液にエチレンオキシド 8.8 g を加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2 日間反応後この反応液にラクチド 7.2 g を加え一時間攪拌、  
15 2 ml の無水メタクリル酸を加え、さらに一時間反応させた。反応後溶媒を減圧留去した後、0.1 N-塩酸 50 ml を加え、室温下 2 時間攪拌し保護基をはずした。精製したポリマーは冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は 14.0 g (88%) であった。ゲル  
20 パーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの分子量は約 15,000 であった。

得られたポリマーの重クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルより、このポリマーはポリエチレンオキシド (PEO) とポリラクチド (PL) の両ユニットを有し、 $\alpha$ -末端にアミノ基、 $\omega$ -末端にメ

タクリロイル基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの鎖長はPEOが約8,800、PLが約6,800であった。

プロトン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)、 $\delta$  (ppm)

1.6 (a ; 283H)

1.9 (b ; 3H)

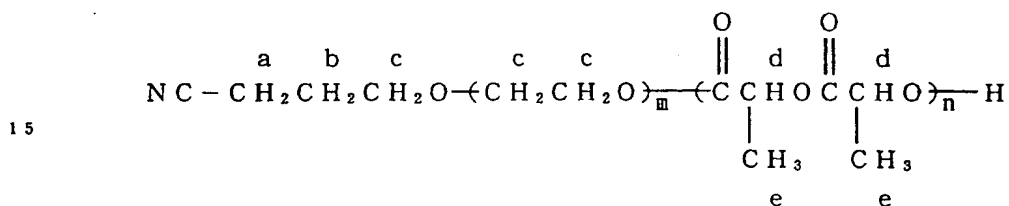
2.8 (c ; 2H)

3.6 (d ; 800H)

10 5.2 (e ; 94H)

5.7、6.2 (f ; 2H)

実施例7：下記式で表されるポリマーの製造



反応容器にTHF 20ml、アセトニトリル0.04gおよびカリウムナフタレンの0.5mol/L-THF溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、シアノメチルカリウムを生成させた。

20 この溶液にエチレンオキシド4.4gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後、この反応液にラクチド7.2gを加え、さらに1時間反応した。反応溶媒を減圧留去した後、冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は11.0g(95%)であった。

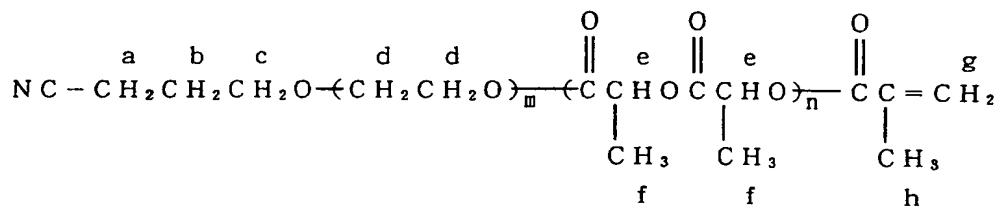
ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは、一峰性であり、ポリマーの分子量は約11,000であった。

プロトン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  (ppm)

- 5        2.4 (a : 2H)  
          1.8 (b : 2H)  
          3.6 (c : 400H)  
          5.2 (d : 50H)  
          1.6 (e : 150H)

10    実施例8：下記式で表されるポリマーの製造



- 15    反応容器にTHF 20 ml、アセトニトリル0.04 gおよびカリウムナフタレンの0.5 mol/L-THF溶液2 mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、シアノメチルカリウムを生成させた。この溶液にエチレンオキシド4.4 gを加え、一気圧、室温下攪拌を行なった。2日間反応後この溶液にラクチド7.2 gを加え、さらに1時間反応させた。
- 20    せた。

この系に無水メタクリル酸10 gを加え、室温下さらに2時間反応させた。反応溶媒を減圧留去した後、冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得られた沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は10.5 g (91%)であった。ゲルパー

ミエーションクロマトグラフィーにより、得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの分子量は約11,000であった。

プロトンおよびカーボン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

5  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$  (ppm)

1.6 (f : 150H)

1.8 (b : 2H)

1.9 (h : 3H)

2.4 (a : 2H)

10 3.6 (c、d : 400H)

5.2 (e : 50H)

5.6 }  
6.2 } (g : 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)、 $\delta$  (ppm)

15 13.9 (2) \*

16.5 (10)

18.0 (8)

25.2 (3)

64.2 (7)

20 69.2 (9)

68.8 (4)

70.0 (5、6)

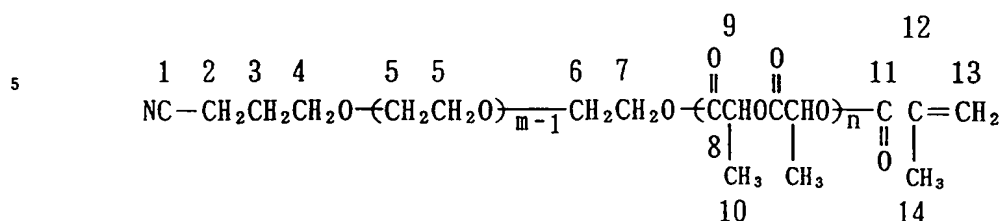
119.4 (1)

126.5 (13)

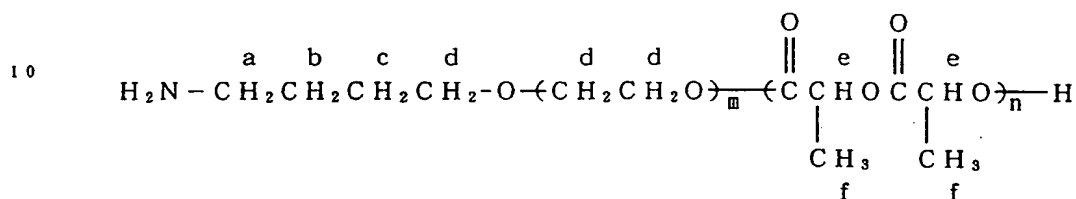
1 3 5. 2 (1 2)

1 6 9. 5 (8、1 1)

\* ( ) 内は、下記式中に示した炭素に対応する：



実施例 9：下記式で表されるポリマーの製造



実施例 7 で得られたポリマー 200 mg をアンモニア飽和メタノール 40 ml に溶解させ、ラネー Ni-W2 0.5 g を用い、25℃、3  
 5 気圧で水素添加した。1 時間後、反応溶媒を減圧留去し、冷プロパノールでポリマーを回収した。ベンゼンからの凍結乾燥によって得られたポリマーの収量は 180 mg (90%) であった。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより、得られたポリマーは一峰性であり、分子量は約 11,000 であった。

20 プロトンおよびカーボン核磁気共鳴スペクトルの結果は次の通りである。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)、δ (ppm)

1.6 (b、f : 150H)

1.8 (c : 2H)

2.7 (a : 2 H)

3.6 (d : 4 0 0 H)

5.2 (e : 5 0 H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  (ppm)

5 16.5 (10) \*

25.1 (3)

26.4 (2)

40.9 (1)

64.2 (7)

10 68.8 (4)

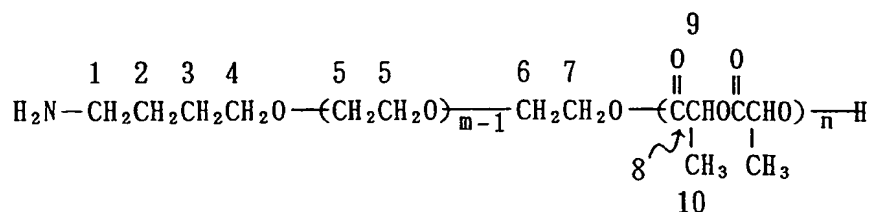
69.2 (9)

70.0 (5、6)

169.4 (8)

\* ( ) 内は下記式中に示した炭素に対応する。

15



#### 実施例 10 : 高分子ミセルの調製

20 実施例 1 で得られたブロックポリマーサンプル 50 mg を、水または適当な緩衝溶液に 0.01 から 0.1 % (w/v) になるように溶解させた。これらの溶液中のミセル形成を動的光散乱による粒度分布測定により確認したところ、平均粒径が 30 nm の単一な高分子ミセルの形成が確認された。この高分子ミセルの臨界ミセル濃度は 10 mg/L であっ

た。この高分子ミセルは構造解析の結果から、ミセル表面に一級アミノ基を有する新規高分子ミセルである。

#### 実施例 11：高分子ミセルの調製

実施例 4 で得られたブロックポリマーサンプル 50 mg を、水または  
5 適当な緩衝溶液に 0.01 から 0.1 % (w/v) になるように溶解させる。これらの溶液中のミセル形成を動的光散乱による粒度分布測定により確認したところ、平均粒径が 28 nm の単一な高分子ミセルの形成が確認された。この高分子ミセルの臨界ミセル濃度は 11 mg/L であった。この高分子ミセルは構造解析の結果から、ミセル表面にカルボキシル  
10 基を有する新規高分子ミセルである。

#### 実施例 12：高分子ミセルの調製

実施例 6 で得られたブロックポリマーサンプル 50 mg を、水 0.1  
% (w/v) になるように溶解させた。これらの溶液中のミセル形成を  
動的光散乱による粒度分布測定により確認したところ、平均粒径が 30  
15 nm の単一な高分子ミセルの形成が確認された。この高分子ミセルの臨  
界ミセル濃度は 10 mg/L であった。このミセル溶液に 0.01 g の  
過酸化ベンゾイルを可溶化させ、80℃で5時間反応させた。反応後分  
画分子量 12000 のメンブランフィルタで水に対して透析したのち動  
動的光散乱による粒度分布測定により確認したところ、ミセルの平均粒径  
20 は 30 nm と反応前と変化はなかった。ドデシル硫酸を添加においても  
このミセル径は変化せず、ミセルが効率的に架橋していることが確認さ  
れた。この高分子ミセルは構造解析の結果から、ミセル表面にアミノ基  
を有する架橋型新規高分子ミセルである。

#### 産業上の利用可能性



本発明に従うブロックポリマーは、両末端にアミノ基、カルボキシル基、水酸基、メルカプト基等のタンパク質が備える官能基を有し、しかも、さらなる重合に付すことのできるビニール基をも有する場合もある。その上、分子中の親水性および疎水性バランスも適度に調節することができる。したがって、生物適合性材料の製造および加工等で有利に利用5 できる。

また、上記ポリマーから調製できる表面にアミノ基、カルボキシル基、メルカプト基等の官能基を有する高分子ミセル化合物は 1) ミセル内核に薬物導入が可能である、2)  $\omega$ -末端官能基により安定な架橋ミセル10 (ナノスフィア) を調製できる、3) 表面官能基が水中で安定でありかつ、アミンやチオールと反応しうるため、効率的に抗体等の生体分子をミセルに結合することが可能である。一方、本発明のブロックポリマーの構成セグメントであるポリオキシエチレン鎖、ポリグリコール酸およびポリラクトンいずれも生体内で分解されることが知られており、高15 分子ミセル表面の電荷を自由に変えることが出来る。これらのことから、本発明により提供される表面に官能基を有する高分子ミセル化合物は i) 標的指向性を有するドラッグデリバリー用担体や ii) 診断用ナノスフィア等医薬品等への応用が期待できる。

したがって、さらに医療分野での利用可能性も存在する。

## 請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I) で表されるブロックポリマー :



5

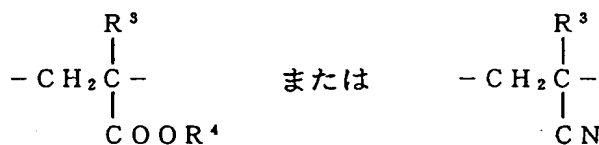
式中、Xは、場合により、1もしくは2個のアミノ保護基によってブロックされたアミノ基、カルボキシ保護基によってブロックされたカルボキシル基およびメルカプト保護基によってブロックされたメルカプト基よりなる群から選ばれる置換基を有する炭素原子1～10個のアルキル基、あるいは前記置換基をベンゼン環上に有するフェニル基またはフェニル-アルキル基を示し、

10

Yは式



15



(上記各式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素原子、炭素原子1～5

20

個のアルキル基を示し、

R<sup>3</sup>は水素原子またはメチル基を示し、

R<sup>4</sup>は、場合によって、保護されていてもよい水酸基で置換された炭素原子1～5個のアルキル基を示し、そして

qは2～5の整数である)

で表される繰り返し単位よりなる群から選ばれる基であり、そして

- Zは、水素原子、アクリロイル基 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-$ )、メタ  
 クリロイル基 ( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ )、ビニルベンジル基  
 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ )、アリル基 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$ )、  
 5 パラトルエンスルホニル基 ( $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$ )、メルカプト基、  
 場合により炭素原子1～5個のアルキル基でモノーもしくはジ置換さ  
 れたアミノ基を有するアルキル基、カルボキシル基もしくはそのエステ  
 ル基を有するアルキル基、アルデヒドもしくはそのアセタール基を有す  
 るアルキル基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる官能基を示し、  
 10 そして

mおよびnは、独立して、2～10,000の整数である。

2. Xが保護基によってブロックされていないアミノ基、カルボキシル  
 基またはメルカプト基を置換基として有する基である請求の範囲第1項  
 記載のブロックポリマー。  
 15 3. Xが、炭素原子1～5個のアルコキシカルボニル基、ベンゼン環が  
 炭素原子1～3個のアルキル基もしくはハロゲン原子で場合によって置  
 換されたベンジリデン基、ならびに炭素原子1～3個のアルキル基およ  
 びフェニル基から選ばれる基を3個有するシリル基およびシアノ基より  
 なる群から選ばれるアミノ保護基によってブロックされたアミノ基、あ  
 20 るいは

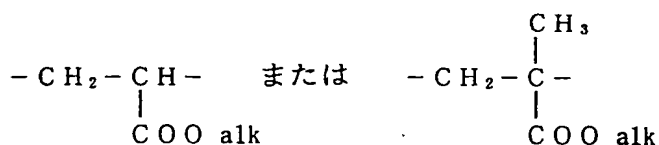
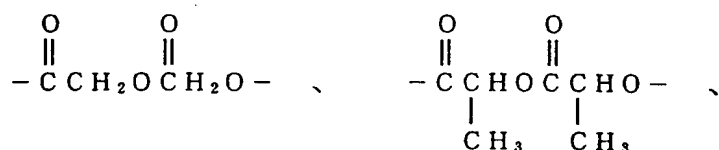
炭素原子1～5個のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジフェニルメ  
 トキシ基、トリフェニルメトキシ基およびシアノ基よりなる群から選ば  
 れるカルボキシ保護基によってブロックされたカルボキシル基、あるい  
 はフェニル、ベンジル、よりなる群から選ばれるメルカプト保護基によっ

てブロックされたメルカプト基を置換基として有する基である請求の範囲第1項記載のブロックポリマー。

4. Xがベンジリデン基、トリメチルシリル基もしくはシアノ基であるアミノ保護基によってブロックされたアミノ基またはtert.-ブトキシ基であるカルボキシル基を置換基として有する基である請求の範囲第1項記載のブロックポリマー。

5. Xが保護基によってブロックされていないアミノ基またはカルボキシル基を置換基として有する炭素原子1～10個のアルキル基である請求の範囲第1項記載のブロックポリマー。

- 10 6. Yが、式



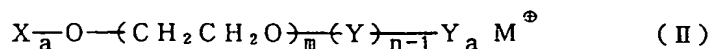
(上式中、alkは、場合によって水酸基により置換された炭素原子

- 20 1～3個のアルキル基である)

である繰り返し単位である請求の範囲第1項記載のブロックポリマー。

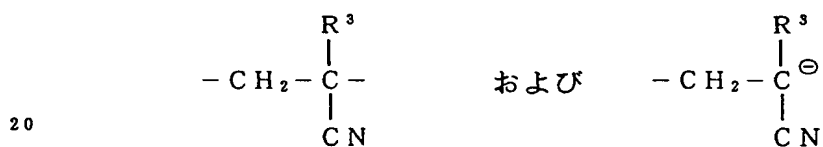
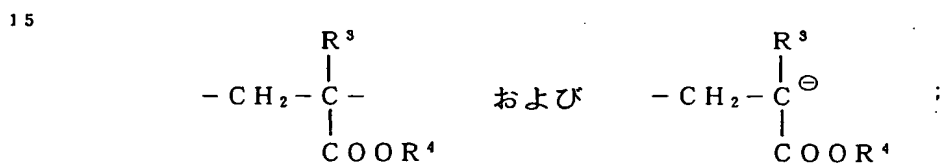
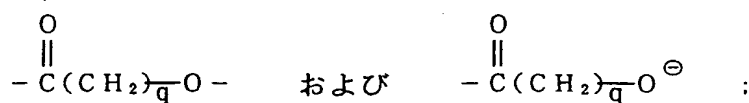
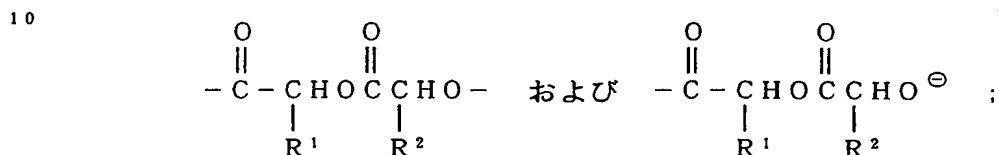
7. Zが水素原子、アクリロイル基またはメタクリロイル基である請求の範囲第1項記載のブロックポリマー。

8. 下記式(II)で表されるリビングブロックポリマー:



式中、X<sub>a</sub>は1もしくは2個のアミノ保護基によってブロックされたアミノ基、カルボキシ保護基によってブロックされたカルボキシル基およびメルカプト保護基によってブロックされたメルカプト基よりなる群から選ばれる置換基を有する炭素原子1～10個のアルキル基、あるいは前記置換基をベンゼン環上に有するフェニル基またはフェニルアルキル基を示し、

YおよびY<sub>a</sub>は、それぞれ式、



(上記各式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素原子、炭素原子1～5個のアルキル基を示し、

R<sup>3</sup>は水素原子またはメチル基を示し、

R<sup>4</sup>は、場合により水酸基によって置換された炭素原子1～5個のアルキル基を示し、そして

qは2～5の整数である)

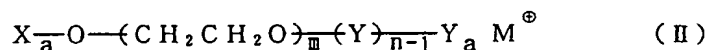
で表される基からなる群より選ばれる基であり、

- 5 M<sup>⊕</sup>はリチウム、ナトリウム、カリウムおよびセシウムよりなる群から選ばれるアルカリ金属のカチオンを示し、そして

mおよびnは独立して、2～10,000の整数である。

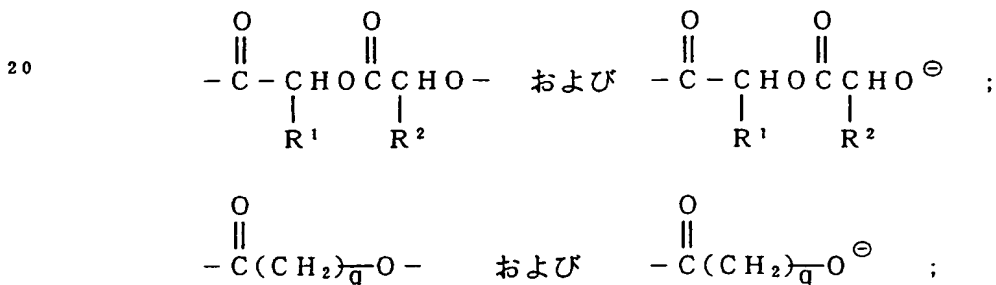
9. 請求の範囲第1項に記載のブロックポリマーの製造方法であって、下記式(II)

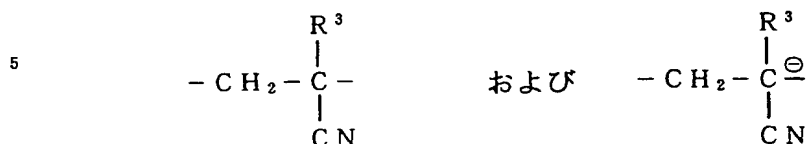
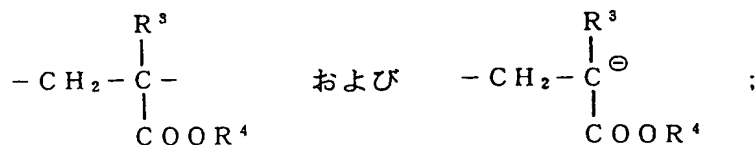
10



- 式中、X<sub>a</sub>は1もしくは2個のアミノ保護基によってブロックされたアミノ基、カルボキシ保護基によってブロックされたカルボキシル基およびメルカプト保護基によってブロックされたメルカプト基よりなる群  
 15 から選ばれる置換基を有する炭素原子1～10個のアルキル基、あるいは前記置換基をベンゼン環上に有するフェニル基またはフェニルアルキル基を示し、

YおよびY<sub>a</sub>は、それぞれ式、





(上記各式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立して、水素原子、炭素原子1～5個のアルキル基を示し、

10  $\text{R}^3$ は水素原子またはメチル基を示し、

$\text{R}^4$ は、場合により水酸基によって置換された炭素原子1～5個のアルキル基を示し、そして

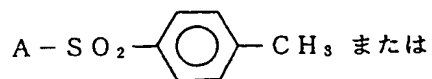
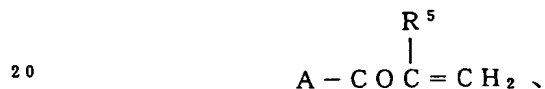
$q$ は2～5の整数である)

で表される基からなる群より選ばれる基であり、

15  $\text{M}^\oplus$ はリチウム、ナトリウム、カリウムおよびセシウムよりなる群から選ばれるアルカリ金属のカチオンを示し、そして

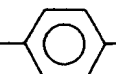
$m$ および $n$ は独立して、2～10,000の整数である。

で表されるリビングブロックポリマーを、不活性溶媒中で、下記式




(上記式中、Aは活性エステルを形成する基であり、

Dは塩素、臭素またはヨウ素であり、そして

Qは、式   $\text{CH}=\text{CH}_2$  もしくは  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  または  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$  もしくは  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_3)_2$  である)

5      で表される親電子剤と反応させる工程、

必要により、Y a に結合した式  $-\text{SO}_2$    $\text{CH}_3$  基を相当する求核試薬を用い、メルカプト基、場合により炭素原子1～5個のアルキル基でモノーもしくはジ置換されたアミノ基、カルボキシ基またはハロゲン原子に転化する工程、

10      そして必要により、X a の保護基を脱離させる工程、

を含んでなる方法。

10. 請求の範囲第1項記載のブロックポリマーを活性成分として含んでなる高分子ミセル。

15

20



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02200

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C08G85/00, C08F297/00, C08G63/66, 63/91, 65/32,  
A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C08G85/00, C08F297/00, C08G63/00-91, 65/32, A61K47/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI/L

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-287545, A (Research Development Corporation of Japan), December 18, 1991 (18. 12. 91), Claim (Family: none)	1 - 10
A	JP, 5-117385, A (Research Development Corporation of Japan, Yasuhisa Sakurai, Nippon Kayaku Co., Ltd.), May 14, 1993 (14. 05. 93), Claim (Family: none)	1 - 10
A	JP, 8-226082, A (Takemoto Oil & Fat Co., Ltd.), September 3, 1996 (03. 09. 96), Claim (Family: none)	1 - 10
A	JP, 7-247355, A (Nippon Oil and Fats Co., Ltd.), September 26, 1995 (26. 09. 95), Claim (Family: none)	1 - 10
A	JP, 8-100026, A (Tsuyoshi Endo), April 16, 1996 (16. 04. 96),	1 - 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
October 9, 1996 (09. 10. 96)Date of mailing of the international search report  
October 22, 1996 (22. 10. 96)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02200

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Claim (Family: none)	
A	JP, 4-99731, A (Yoshiyuki Koyama, Unitika Ltd.), March 31, 1992 (31. 03. 92), Claim (Family: none)	1 - 10
A	JP, 7-216095, A (K.K. Sanyosha), August 15, 1995 (15. 08. 95), Claim & US, 5548035, A	1 - 10
A	JP, 2-242822, A (Hodogaya Chemical Co., Ltd., Shiro Kobayashi), September 27, 1990 (27. 09. 90), Claim (Family: none)	1 - 10
A	JP, 60-258109, A (Vestar Research, Inc.), December 20, 1985 (20. 12. 85), Claim & EP, 162724, A & US, 5008109, A	1 - 10

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/02200

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C 08 G 85/00、C 08 F 297/00、C 08 G 63/66、63/91、65/32、A 61 K 47/48

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C 08 G 85/00、C 08 F 297/00、C 08 G 63/00-91、65/32、A 61 K 47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI/L

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 3-287545, A (新技術事業団) 18, 12月, 1991 (18. 12. 91) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 5-117385, A (新技術事業団、桜井 靖久、日本化薬株式会社) 14, 5月, 1993 (15. 05. 93) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 8-226082, A (竹本油脂株式会社) 3, 9月, 1996 (03. 09. 96) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 7-247355, A (日本油脂株式会社) 26, 9月, 1995 (26. 09. 95) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 8-100026, A (遠藤 剛) 16, 4月, 1996 (16. 04. 96) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 10. 96

国際調査報告の発送日

22.10.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

4 J 9457

中島 庸子

電話番号 03-3581-1101 内線 3459

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	96) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	
A	J P, 4-99731, A (小山 義之、ユニチカ株式会社) 31, 3月, 1992 (31. 03. 92) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 7-216095, A (株式会社三養社) 15, 8月, 1995 (15. 08. 95) 特許請求の範囲 & US5548035, A	1-10
A	J P, 2-242822, A (保土ヶ谷化学工業株式会社、小林 四郎) 27, 9月, 1990 (27. 09. 90) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10
A	J P, 60-258109, A (ヴェスター リサーチ インコーポレーテッド) 20, 12月, 1985 (20. 12. 85) 特許請求の範囲 & EP, 162724, A & US, 5008109, A	1-10